



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e Comércio Exterior.
Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Diretoria de Patentes

CÓPIA OFICIAL

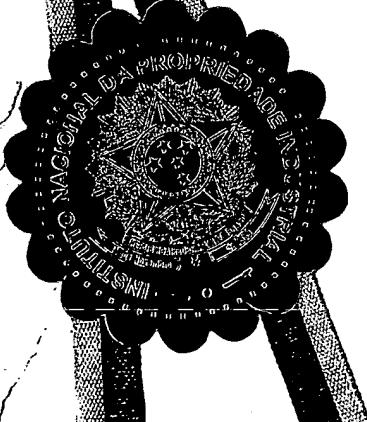
PARA EFEITO DE REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE

O documento anexo é a cópia fiel de um
Pedido de Patente de Invenção
Regularmente depositado no Instituto
Nacional da Propriedade Industrial, sob
Número do PI 0405797-0 de 08/12/2004.

Rio de Janeiro, 28 de Setembro de 2010.

A handwritten signature in cursive ink, appearing to read "Oscar Paulo Bueno".

Oscar Paulo Bueno
Chefe do SEPDOC
Mat: 0449117





0000220401730759

Filing Number Protocol

Número (21)

Uso exclusivo do INPI

DEPÓSITO

Pedido de Patente ou de
Certificado de Adição



depósito / /

PI0405797-0 (Espaço para inserir o número e data de depósito)

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:

O requerente solicita a concessão de uma patente na natureza e nas condições abaixo indicadas:

1. Depositante (71):

1.1 Nome: QUIRAL QUÍMICA DO BRASIL S/A

1.2 Qualificação: INDÚSTRIA QUÍMICA 1.3 CGC/CPF: 38.661.559/0001-35

1.4 Endereço completo: Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG
CEP: 36036-230

1.5 Telefone: ()

FAX: ()

(X) continua em folha anexa

2. Natureza:

2.1 Invenção 2.1.1. Certificado de Adição 2.2 Modelo de Utilidade

Escreva, obrigatoriamente e por extenso, a Natureza desejada:

.....INVENÇÃO.....

3. Título da Invenção, do Modelo de Utilidade ou do Certificado de Adição (54):

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PRINCÍPIOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (PFA's), ANIDROS E HIDRATADOS; COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS A PARTIR DOS MESMOS E USOS DAS COMPOSIÇÕES"

() continua em folha anexa

4. Pedido de Divisão do pedido nº. _____, de _____/_____/_____

5. Prioridade Interna - O depositante reivindica a seguinte prioridade:

Nº de depósito PI 0305824-7 Data de Depósito 12/12/2003 (66) -

6. Prioridade - o depositante reivindica a(s) seguinte(s) prioridade(s):

País ou organização de origem	Número do depósito	Data do depósito

() continua em folha anexa

7. Inventor (72):

() Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seu(s) nome(s) (art. 6º § 4º da LPI e item 1.1 do Ato Normativo nº 127/97)

7.1 Nome: **Marco Antonio Moreira Santini**

7.2 Qualificação: **Prof. Universitário**

7.3 Endereço: **Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG**

7.4 CEP: **36036-230**

7.5 Telefone ()

(X) continua em folha anexa

8. Declaração na forma do item 3.2 do Ato Normativo nº 127/97:

() em anexo

9. Declaração de divulgação anterior não prejudicial (Período de graça):

(art. 12 da LPI e item 2 do Ato Normativo nº 127/97):

() em anexo

10. Procurador (74):

10.1 Nome e CPF/CGC: **LLC INFO CONNECTION LTDA. P. 00340**
C.G.C.: 86.915.246/0001-09

10.2 Endereço: **Av. Dom Hélder Câmara, 5555 sala 312 - Pilares - Rio de Janeiro - RJ**

10.3 CEP: **20.771-001**

10.4 Telefone (21) 3899-2002 ou 3296-5300

11. Documentos anexados (assinal e indique também o número de folhas):

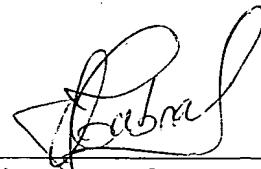
(Deverá ser indicado o nº total de somente uma das vias de cada documento)

X	11.1 Guia de recolhimento	01 fls.	X	11.5 Relatório descritivo	34 fls.
X	11.2 Procuração	02 fls.	X	11.6 Reivindicações	10 fls.
	11.3 Documentos de prioridade	Fls.		11.7 Desenhos	01 fls.
	11.4 Doc. de contrato de Trabalho	Fls.	X	11.8 Resumo	01 fls.
	11.9 Outros (especificar): Depositante (71), Inventor (72) – folha anexa				02 fls.
	11.10 Total de folhas anexadas:				51 fls;

12. Declaro, sob penas da Lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras

Rio de Janeiro, 08 de dezembro de 2004.

Local e Data


Assinatura e Carimbo

LLC INFO CONNECTION LTDA

Agente de Propriedade Industrial - 00340

FOLHA ANEXA

(2)

1. Depositante (71) (Continuação):

1.1 Nome: **BIORGÂNICA LTDA.**

1.2 Qualificação: **INDÚSTRIA QUÍMICA** 1.3 CGC/CPF: **02.516.945/0001-96**

1.4 Endereço completo: **Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG**
CEP: 36036-230 05

1.5 Telefone: () FAX: ()

FOLHA ANEXA

INVENTORES (72) - Continuação dos Inventores:

(2)

7.1 Nome: **Antônio Salustiano Machado**
7.2 Qualificação: **Prof. Universitário**
7.3 Endereço: **Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG**
7.4 CEP: **36036-230** 7.5 Telefone ()

06

(3)

7.1 Nome: **Aurélio Maranduba**
7.2 Qualificação: **Prof. Universitário**
7.3 Endereço: **Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG**
7.4 CEP: **36036-230** 7.5 Telefone ()

(4)

7.1 Nome: **Eneida Guimarães**
7.2 Qualificação: **Farmacêutica**
7.3 Endereço: **Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG**
7.4 CEP: **36036-230** 7.5 Telefone ()

(5)

7.1 Nome: **Marcio Ronaldo Santiago Junior**
7.2 Qualificação: **Farmacêutico**
7.3 Endereço: **Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG**
7.4 CEP: **36036-230** 7.5 Telefone ()

(6)

7.1 Nome: **Maria Mirtes da Silva**
7.2 Qualificação: **Química**
7.3 Endereço: **Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG**
7.4 CEP: **36036-230** 7.5 Telefone ()

(7)

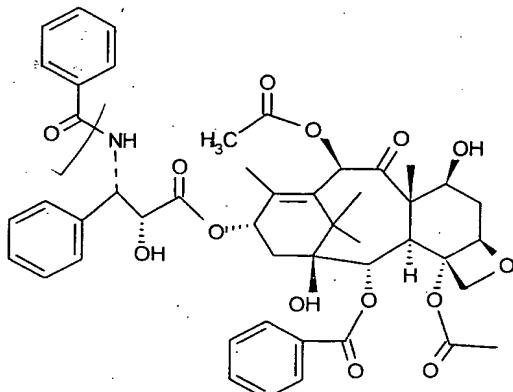
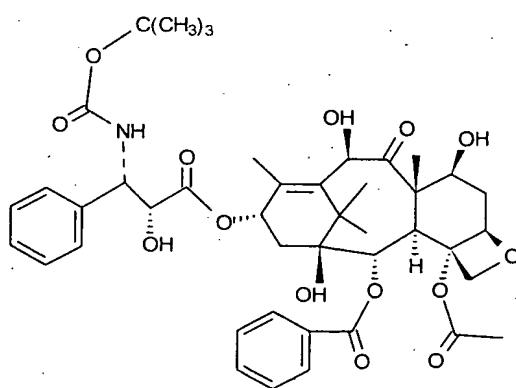
7.1 Nome: **Richard Michel Grazul**
7.2 Qualificação: **Químico**
7.3 Endereço: **Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG**
7.4 CEP: **36036-230** 7.5 Telefone ()

“PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PRINCÍPIOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (PFA’s), ANIDROS E HIDRATADOS; COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS A PARTIR DOS MESMOS E USOS DAS COMPOSIÇÕES”

09

5 Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de PFA's, mais especificamente, derivados da classe de taxóides, especialmente (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (I) e (2R,3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (II).



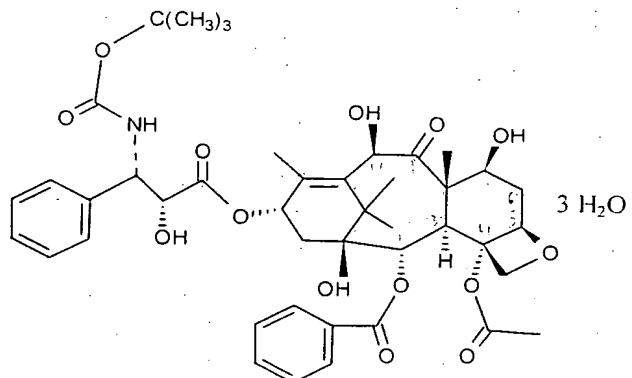
15

1

11

20 de compostos anidros que formam hidratos que são termolábeis, o que impede a remoção de água através de processos convencionais, como, por exemplo, secagem sob vácuo a temperaturas elevadas.

Outra modalidade inovadora da presente invenção refere-se a um processo aperfeiçoado para a preparação de PFA's hidratados, mais especificamente, de derivados da classe dos taxóides, especialmente o trihidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (III)



III

Uma outra modalidade inovadora da presente invenção diz respeito a um processo de preparação de soluções injetáveis, estéreis e estáveis, a partir dos PFA's preparados de acordo com o processo aqui pleiteado e que são aplicáveis no tratamento de doenças ou enfermidades, inclusive, mas não limitado às neoplasias, tumores malignos e em outras doenças que respondam ao tratamento com agentes que inibem a despolimerização de tubulina, como por exemplo, câncer de mama, pulmão, ovário e outros.

As soluções são preparadas por meio de dissolução do princípio ativo I, II ou III, acima indicados, em veículo biocompatível adequado, seguida por filtração em membrana com porosidade menor ou igual a 0,45 μ m; ou, dissolução do princípio ativo I, II ou III em veículo biocompatível adequado, previamente acidificado, com um ácido orgânico ou

inorgânico seguida por filtração em membrana com porosidade menor ou igual a 0,45 μm ; ou, dissolução do princípio ativo I, II ou III em veículo biocompatível adequado, posteriormente acidificado, com um ácido orgânico ou 5 inorgânico, seguida por filtração em membrana com porosidade menor ou igual a 0,45 μm .

Por fim, a invenção também diz respeito às composições farmacêuticas estáveis assim obtidas e ao uso das composições a serem empregadas no combate a doenças ou 10 enfermidades, inclusive, mas não limitado às neoplasias, tumores malignos e em outras doenças que respondam ao tratamento com agentes que inibem a despolimerização de tubulina, como por exemplo, câncer de mama, pulmão, ovário e outros.

15 Antecedentes da Invenção

O composto ativo (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila de fórmula (I) é um derivado taxânico, obtido por semi-síntese química que apresenta propriedades anticancerígenas e antileucêmicas.

Existem várias rotas sintéticas que conduzem à obtenção do referido composto de fórmula (I) bem como do seu trihídrato (III), como por exemplo, aquelas definidas no 25 documento de patente PCT - WO 92/09589 sob titularidade de Rhone-Poulenc Rorer S.A, no documento de patente US 5,808,113 concedida à Hauser Inc., e no documento de patente PCT - WO 96/01815, também de titularidade de Rhone-Poulenc Rorer S.A.

30 Os compostos acima mencionados vêm demonstrando atividade farmacológica em leucemia aguda e tumores sólidos.

A patente US 5,504,102, descreve um processo para uma preparação de óleo de rícino polietoxilado de baixa alcalinidade e a preparação de soluções de agentes antineoplásicos neste meio. 12

5 Também, a patente US 5,698,582 de titularidade da Rhone-Poulenc-Rorer descreve um processo de preparação de composições contendo derivados taxânicos em um surfactante e a utilidade das mesmas para preparar perfusões.

10 Porém, ambas não descrevem nem sugerem especificamente a utilização de PFA's anidros com derivados polietoxilados de sorbitóis previa ou posteriormente acidificados, para preparação de soluções injetáveis, estéreis, e com maior estabilidade.

15 O pedido de patente brasileira PI 9508789-3A cuja prioridade francesa é FR 94 08479 da Rhone-Poulenc Rorer S.A., descreve um processo para a preparação do trihidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, de fórmula (III), empregando-se a 20 recristalização "em uma mistura de água e de um álcool alifático contendo de 1 a 3 carbonos, seguida da secagem do produto obtido em condições determinadas de temperatura, de pressão e de umidade."

25 Este processo apresenta várias desvantagens, das quais destacamos o fato de ser recomendada a purificação prévia de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila por cromatografia.

30 Uma outra desvantagem desse processo reside no fato de ser recomendada a eliminação dos solventes residuais de cromatografia por co-destilação com o álcool sob pressão reduzida, o que resulta num "xarope espesso, cuja agitação é difícil".

Outra desvantagem reside no fato do processo dessa invenção recomendar a refrigeração da solução a 0°C para obter os melhores rendimentos.

13

O referido processo ainda recomenda a secagem 5 sob vácuo numa atmosfera de umidade controlada, a temperaturas elevadas, o que requer equipamentos sofisticados.

A referida patente menciona também, que o trihidrato III, acima referido, apresenta uma estabilidade 10 nitidamente superior a do produto anidro.

Porém, estudos comparativos, realizados nos laboratórios da Quiral Química do Brasil S/A, demonstraram que, quando acondicionado sob condições adequadas e controladas, o produto anidro obtido por um dos processos 15 aqui reivindicado, tem uma estabilidade igual ou superior ao trihidrato, e que nessas condições de acondicionamento o produto não se hidrata significativamente.

Foi observado que a utilização do produto anidro (I), acima ilustrado, confere uma estabilidade igual ou 20 superior à apresentação farmacêutica acabada, o que pode ser comprovado através de estudos de estabilidade do docetaxel anidro com derivados polietoxilados de sorbitóis prévia ou posteriormente acidificados.

O PI 9508789-3 ilustra a adição de ácido 25 ascórbico na obtenção do princípio ativo trihidrato de (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, através da rescristalização, o que envolve um processo trabalhoso e com 30 mais etapas, para conferir estabilidade adicional ao PFA.

Portanto, o referido pedido PI 9508789-3, mencionado aqui como referência, não descreve nem antecipa de forma óbvia para um técnico no assunto, o processo de

preparação do produto anidro, tal como na presente invenção, que pode ser obtido diretamente, ou com menos etapas procedimentais.

Também, esta referência não antecipa nem sugere, 5 de forma óbvia para um técnico no assunto, uma estabilidade adicional conferida às formulações farmacêuticas através da adição de um ácido inorgânico ou orgânico, conforme reivindicado na presente invenção. 14

Por outro lado, a patente US 5.698.582 descreve 10 um processo para a preparação de soluções contendo derivados taxânicos em surfactantes e, a utilização das mesmas para preparar perfusões, requer que o princípio ativo seja primeiramente solubilizado em etanol, seguido da adição de um surfactante e, subseqüentemente, da remoção do álcool sob 15 vácuo.

Este processo envolve várias manipulações e etapas que o tornam mais complexo e demorado. O processo reivindicado na presente invenção supera essas desvantagens.

Descrição Detalhada da Invenção

O processo da presente invenção se apresenta vantajoso com relação àqueles do estado da técnica, uma vez que, não é necessário recristalizar o princípio ativo (III) acima descrito, com concomitante perda considerável de rendimento no processo. O princípio ativo anidro (I) pode 20 ser obtido diretamente, em uma única fase de produção, levando a uma maior economia procedural com redução dos 25 números de etapas.

A presente invenção também permite que, através do processo empregado, obtenha-se (2R,3S) 3-terc-30 butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-

2- α -benzoioloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila anidro, (I), de alta pureza, na forma de um pó amorfo, o que facilita sua solubilização em excipientes biocompatíveis. Isto resulta em soluções apropriadas a serem 5 utilizadas diretamente na confecção de apresentações farmacêuticas injetáveis sem a adição de etanol ou outro excipiente complementar.

Embora o estado da técnica mencione que a adição de ácido ascórbico na recristalização do princípio ativo, 10 confere estabilidade adicional ao produto (III) na forma de trihidrato, uma particularidade inovadora da presente invenção acha-se justamente presente no fato de que é vantajosa a adição de um ácido fraco na preparação de soluções farmacêuticas de (I) ou (III), o que sequer é 15 mencionado ou sugerido pelas citações identificadas do estado da técnica.

Assim, a estabilidade adicional do produto formulado, pode ser conferida pela adição de um ácido fraco. Os ácidos que podem ser empregados, não de forma limitativa, 20 são: ácido ascórbico, ácidos fosfórico, acético, cítrico ou tartárico.

Outra vantagem da presente invenção, é que não é necessário solubilizar o princípio ativo primeiro em etanol, 25 seguido pela sua remoção, conforme descrito na patente US 5,698,582.

Conforme proposto na presente invenção, os produtos (I) e (II) podem ser solubilizados diretamente no veículo utilizado na sua formulação sem a necessidade da adição de um co-solvente.

30 Através da presente invenção, são obtidas apresentações farmacêuticas de pequeno, médio e grande

volumes, estáveis, estéreis e apirogênicas, apropriadas para administração após diluição ou para envase em ampolas, frascos ampolas ou outros recipientes adequados que possam ser transportados, sob condições adequadas, para envase num 5 outro lugar, ou principalmente, para uso direto nas clínicas e hospitais especializados no tratamento de câncer, que disponham de Centrais de Diluições, para atendimento de um número maior de pacientes.

As Centrais de Diluição são formas de preservar a 10 individualização do tratamento do paciente oncológico, sob baixo risco, e com economia na administração da medicação prescrita.

Neste contexto é indispensável que estejam 15 disponíveis formulações injetáveis, estéreis, estáveis e apirogênicas, próprias para infusão, em grandes volumes, idealmente 50 a 5000 mL.

A presente invenção também descreve um processo para a preparação de soluções concentradas de (2R,3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (II), em sorbitóis polietoxilados.

O estado da técnica emprega como veículo uma mistura de óleo de rícino polietoxilado tal como, Cremophor[®] EL ou ELP e etanol. É amplamente conhecido que o Cremophor[®] é 25 responsável por várias reações adversas, o que requer o uso de medicação prévia preventiva (anti-histamínicos, corticosteroides e antagonistas H₂).

As formulações dos medicamentos conhecidos que se 30 utilizam da mistura contendo, por exemplo, Cremophor e etanol, também são responsáveis em muitas ocasiões, pela intoxicação do paciente por etanol, devido à quantidade do

produto terapêutico que precisa ser administrado na quimioterapia.

17

Assim, uma grande vantagem do processo da presente invenção é exclusão do óleo de rícino polietoxilado 5 e do etanol como veículos, o que reduzirá ou eliminará os efeitos colaterais associados com estes veículos.

O processo para a preparação de princípios farmacêuticos ativos (PFA's) anidros da presente invenção, mais especificamente, os derivados da classe de taxóides, 10 especialmente (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (I) e (2R,3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-15 en-13 α -ila (II) pode ser realizado através de vários procedimentos, tal como a seguir evidenciados.

Em uma etapa da presente invenção o (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila hidratado é solubilizado num solvente, 20 quimicamente inerte, que forma um azeotropo com água. Este solvente pode ser um álcool linear ou ramificado, um ácido orgânico, um solvente halogenado, um solvente aromático ou outro solvente, de polaridade adequada, para efetuar a 25 solubilização do produto hidratado. Preferencialmente o solvente empregado, na presente invenção, é um álcool linear ou ramificado de cadeia curta.

A solução assim obtida é sujeita à destilação azeotrópica numa temperatura entre -20 e 200°C, pressão entre 30 1 e 800 mm Hg para remoção da água de hidratação. No caso de

(2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1, 7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila hidratado, a temperatura, de preferência, inferior a 40°C.

18

5 O (2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1, 7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila hidratado pode também ser solubilizado num dos solventes supracitados.

10 A título de exemplo, este solvente pode ser um álcool linear ou ramificado de cadeia curta, um ácido orgânico, um solvente halogenado, um solvente aromático e/ou outro solvente que forma um azeotropo binário, ternário ou quaternário com água.

15 No caso de (2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1, 7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila hidratado, a razão entre o primeiro solvente e o segundo solvente é da ordem de 1/2 a 1/90.

20 Posteriormente, a destilação azeotrópica pode ser conduzida sob pressão reduzida entre <0,001 e 780 mmHg. No caso de (2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1, 7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila hidratado, a pressão, de preferência, é entre 0,1-100 mmHg.

25 O composto (2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1, 7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila impuro pode ser submetido à cromatografia em fase normal ou reversa, utilizando-se um solvente ou uma mistura de solventes, que

serão escolhidos dentre aqueles usualmente empregados na técnica.

19

No caso do composto (I) (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-5 2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila impuro, a fase estacionária pode ser sílica gel, alumina, celulose ou as mesmas substâncias quimicamente modificadas, inclusive, mas, não limitado a RP-C18, RP-C8, RP-pentafluorofenil ou RP-fenil. A fase estacionária 10 empregada é preferencialmente sílica gel ou RP-pentafluorofenil.

No caso de fase estacionária normal, os solventes empregados são ésteres, álcoois, alcanos, alcinos, alcenos, éteres, solventes halogenados e nitrilas ou misturas dos 15 mesmos. Entende-se também que a técnica de eluição de gradiente pode ser usada. No presente caso, com derivados de taxanos, emprega-se como solventes preferencialmente uma mistura de alcanos e ésteres.

No caso de fase estacionária reversa, os 20 solventes empregados são ésteres, álcoois e alcanos, alcinos, alcenos, éteres, solventes halogenados, nitrilas, misturas dos mesmos ou água ou soluções tampão aquosas. Entende-se também que a técnica de eluição de gradiente pode ser usada. No presente caso, com derivados de taxanos, 25 preferencialmente, emprega-se uma mistura de uma nitrila ou álcool linear ou ramificado de cadeia curta e água ou uma solução com pH ácido.

Após remoção dos solventes, o (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-30 2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-

en-13 α -ila anidro obtido pode ser utilizado diretamente ou submetido a um ou mais dos processos supracitados.

20

Na etapa seguinte, ocorre à formação de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila que pode ser feita num solvente anidro, sob condições controladas, utilizando um ou outro dos processos citados no estado da técnica, com reagentes e matérias primas de pureza suficiente, o que permite, após 10 remoção do solvente, isolamento direto de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila puro e anidro.

No caso de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila anidro (I), é especialmente vantajoso conduzir a reação em tetraidrofurano ou dioxano anidro empregando-se quantidades equimolares de N-desbenzoil-10-desacetoxi-paclitaxel com uma pureza acima de 98% e di-tercbutil-dicarbonato com uma pureza superior à 99%. Remoção do solvente e secagem sob vácuo fornecem diretamente (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila anidro com 25 rendimento de 98%.

A presente invenção descreve também um processo aperfeiçoado para a preparação do trihidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (III), que pode ser realizado através de uma técnica simples e eficiente, que se inicia através da

21

solubilização do (2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila num solvente, quimicamente inerte com respeito ao princípio ativo. Este solvente pode ser um álcool linear ou ramificado contendo entre 1 e 8 carbonos, um ácido orgânico, um éter alifático ou cílico, um solvente aprótico polar, um solvente halogenado, um solvente aromático, um sorbitol, lecitina ou óleo de rícino polietoxilado ou outro solvente de polaridade adequada para efetuar a solubilização do produto e que seja capaz de solubilizar, ou, seja miscível com, pelo menos, 3 equivalentes molares de água.

A solução assim obtida é misturada com água destilada numa quantidade entre 3 e 200.000 equivalentes molares. A cristalização é induzida e o produto trihidratado é isolado através de processos convencionais, tais como filtração, decantação ou centrifugação.

Assim, conforme o processo da presente invenção, as etapas necessárias para a realização do presente processo aperfeiçoado, são:

a) Solubilização do (2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, em um sorbitol polietoxilado a temperatura entre 1 e 60°C com agitação. A quantidade de sorbitol polietoxilado empregada é compreendida entre 15 a 40 mL por grama de (2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila. O sorbitol polietoxilado empregado é preferencialmente, mas não exclusivamente o polissorbato 80.

b) À solução de tal forma obtida, é adicionada uma quantidade de água destilada e um co-solvente à temperatura ambiente, para formar uma mistura homogênea. O co-solvente empregado é um álcool linear ou ramificado 5 contendo entre 1 a 8 carbonos. A razão ponderal de água destilada/álcool está compreendida entre 30 mL/ 1 mL a 300 mL/ 50 mL por grama de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila 10 respectivamente.

c) A mistura assim obtida é deixada em repouso à temperatura ambiente durante 48-240h para permitir a formação dos cristais do trihidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-15 2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (III).

d) Os cristais obtidos são isolados por técnicas conhecidas e lavados com água para remover vestígios dos solventes. Dentre as técnicas tradicionais de isolamento 20 podemos citar filtração, decantação e centrifugação.

e) Os cristais são secados a temperatura ambiente num dessecador sob um dessecante, tais como P_2O_5 , H_2SO_4 concentrado, $NaOH$, Na_2SO_4 , $MgSO_4$ ou $CaCl_2$, até peso constante.

Em relação ao estado da técnica, a presente 25 invenção possui diversas vantagens, as quais são facilmente identificáveis pelo especialista versado na técnica, e dentre as quais, podemos citar como aquelas mais relevantes, mas não limitativas da invenção:

a) evitar a purificação prévia de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-

2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila por cromatografia, o mesmo sendo disponível comercialmente;

23

b) O processo aperfeiçoado não envolve evaporação de solventes e evita trabalhar a pressões reduzidas;

c) O processo aperfeiçoado não resulta na formação de um "xarope espesso, cuja agitação é difícil", facilitando o manuseio das soluções e simplificando os equipamentos utilizados;

10 d) Todas as etapas do presente processo podem ser conduzidas à temperatura ambiente, ao contrário do estado da técnica que necessita de aquecimento e refrigeração;

15 e) O processo aperfeiçoado não emprega secagem sob vácuo numa atmosfera de umidade controlada e também não precisa de aquecimento na etapa de secagem.

Também descreve-se a preparação de uma solução concentrada, estéril e estável de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, (I) ou (III) ou ainda, (2R,3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (II), num veículo biocompatível.

25 Veículos apropriados ou adequados incluem, não de forma limitativa, sorbitóis polietoxilados, e, de preferência, o polissorbato 80. A solução é preparada através da lenta adição do (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila anidro (I) ou tri-hidratado (III) ou (2R,3S) 3-

benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (II) ao veículo com agitação, de preferência, sob uma atmosfera inerte, numa concentração entre 1 e 100 mg do

5 princípio ativo anidro/mL polissorbato 80.

A título ilustrativo são apresentadas as figuras esquemáticas representativas do processo da presente invenção, em que:

10 A figura 1 - refere-se a uma representação esquemática do processo de filtração, constituindo-se no "esquema 1";

A figura 2 - refere-se a uma representação esquemática do processo de dissolução e filtração, constituindo-se no "esquema 2".

15 Particularmente aos elementos vizualizados na figura 1, o numeral (1) representa a membrana esterilizante empregada para a filtragem, com porosidade de 0,22 μm , o vaso de pressão é representado pelo numeral (2), o depósito de filtrado pelo(3) e N_2 representando a entrada de um gás 20 inerte pressurizado, constituindo o esquema 1.

25 Com relação à figura 2, observa-se que os seguintes elementos são representados: Reator (4), o controle de temperatura (5), o controle de agitação (6), a membrana esterilizante para a filtração (7) e o depósito de filtrado (8). N_2 representa a entrada de um gás inerte pressurizado. O conjunto destes elementos constitui o esquema 2.

30 Conforme esquema 1 da figura 1, após solubilização completa do princípio ativo, a solução é transferida para um vaso de pressão(2), filtrada através de uma membrana esterilizante (1) com uma porosidade menor que 0,45 μm , de preferência de 0,22 μm , (Esquema 1) e envasado em recipientes estéreis e apirogênicos (3) em ambiente estéril.

Tais produtos obtidos são estáveis por pelo menos 18 meses quando armazenados entre 2-8°C.

Também se descreve a preparação de uma solução concentrada, estéril e estável de (2R,3S) 3-terc-5 butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, (I) ou (III) ou ainda, (2R,3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (II), num 10 veículo biocompatível.

25
Veículos apropriados ou adequados incluem, não de forma limitativa, sorbitóis polietoxilados, e, de preferência, o polissorbato 80.

A solução é preparada em reator de aço 15 inoxidável(4), conforme visualizado na figura 2, através da lenta adição do princípio ativo (I), (II) ou (III) ao veículo com agitação interna, de preferência, sob uma atmosfera inerte, numa concentração entre 1 e 100 mg do princípio ativo anidro/mL polissorbato 80.

20 Após solubilização completa do princípio ativo, a solução é diretamente filtrada em cápsula com membrana esterilizante (7) de porosidade menor que 0,45 μ m, de preferência de 0,22 μ m, e recolhido em um Depósito de Filtrado (8) -(Esquema 2). Em seguida, a solução é envasada em 25 recipientes estéreis e apirogênicos em ambiente estéril. Tais produtos obtidos são estáveis por pelo menos 18 meses quando armazenados entre 2-8°C.

30 Os veículos supracitados podem ser previamente ou posteriormente acidificados. É vantajoso acidificar, previamente à adição do princípio ativo, o polissorbato 80 com um ácido inorgânico ou orgânico, ou uma mistura de ácidos, quimicamente compatíveis com o veículo e os

princípios ativos (I, II ou III), tais como, mas não limitado, aos ácidos fosfórico, acético, cítrico, tartárico ou ascórbico. PI 950E:29-5.

Uma outra alternativa vantajosa é acidificar, 5 posteriormente à adição do princípio ativo ao polissorbato 80 com um ácido inorgânico ou orgânico, ou uma mistura de ácidos, quimicamente compatível(eis) com o veículo e os princípios ativos (I, II ou III), tais como, mas não limitado, aos ácidos fosfórico, acético, cítrico, tartárico ou ascórbico. 10

As soluções obtidas são mais estáveis do que as soluções não acidificadas. Para os fins da presente invenção, os ácidos de preferência são os ácidos acético ou ascórbico. O pH pode ser ajustado entre 3,0 - 6,5, de preferência, entre 3,5 e 4,5. As soluções obtidas tal como descrito são estáveis por, pelo menos, 24 meses quando armazenado entre 2 - 8°C (Tabelas 1 e 2).

TABELA 1:

Estudo comparativo de estabilidade de soluções trihidrato e da forma anidra de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila em polissorbato 80 com e sem a adição de ácido

Tempo (meses)	A% Docetaxel (trihidrato)	A% Docetaxel (anidro)	A% Docetaxel (anidro) com ácido acético	A% Docetaxel (anidro) com ácido ascórbico
0	100,10	99,87	100,04	99,98
3	100,07	99,72	99,89	99,72
6	99,23	99,02	99,03	99,34
12	97,41	97,21	98,98	98,79
18	96,23	96,09	98,13	98,02
24	94,14	90,09	97,67	97,48

OBS. 1: Todas as soluções foram preparadas na concentração de 40 mg/mL, na base anidra, seguida por filtração através de membrana.

27

OBS. 2: As soluções acidificadas foram preparadas a partir de 5 polissorbato 80 previamente ajustado a pH entre 3,5 e 4,5 através de adição dos respectivos ácidos.

OBS. 3: Amostras conservadas entre 2-8°C

OBS. 4: Teor determinado por HPLC

TABELA 2:

10 Estudo comparativo da estabilidade de (2R,3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (II) em cremophor EL e polissorbato 80 sem e com a adição de ácido ascórbico

Tempo (meses)	A% Paclitaxel (Cremophor EL)	A% Paclitaxel Anidro (polissorbato 80)	A% Paclitaxel Anidro (polissorbato 80 com ac. ascórbico)
0	100,08	100,55	100,30
3	99,46	100,10	100,20
6	99,04	99,81	99,99
12	96,46	97,02	97,90
18	92,10	93,05	97,01
24	85,16	89,84	94,97

15 OBS. 1: Todas as soluções foram preparadas na concentração de 6 mg/mL, seguida por filtração através de membrana esterilizante.

OBS. 2: A solução acidificada foi preparada a partir de polissorbato 80 previamente ajustado a pH entre 3,5 e 4,5 através de adição de ácido ascórbico.

OBS. 3: Amostras conservadas entre 2-8°C

28

5 OBS. 4: Teor determinado por HPLC

As soluções obtidas são úteis no tratamento de doenças ou enfermidades, inclusive, mas não limitado às neoplasias, tumores malignos e em outras doenças que respondam ao tratamento com agentes que inibem a despolimerização de tubulina, mais especificamente, câncer de mama, pulmão, ovário e outros.

EXEMPLO 1:

Processo de remoção de água de hidratação através de destilação azeotrópica sob vácuo

15 Amostra de 1 g [1,16 mMol] de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila hidratado (6,27 % água) foi solubilizada em 50 mL de EtOH P.A. A solução obtida foi destilada sob vácuo para remover o EtOH. O pó amorfó obtido foi secado entre 30 a 60°C até obtenção de peso constante, rendendo 0,93g de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila anidro contendo 0,10% água por titulação KF.

EXEMPLO 2:

Processo de remoção de água de hidratação através de destilação azeotrópica binária sob vácuo

Amostra de 1 g [1,16 mMol] de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila hidratado (6,27 % água) foi solubilizado em 20 mL de EtOH P.A. Em seguida foi adicionado 180 mL de tolueno P.A (9:1). A solução obtida foi destilada sob vácuo (20 mm Hg/40°C) para remover, primeiramente o EtOH. Em seguida, o azeótropo de tolueno e água foi destilado (1 mm Hg/28°C). Finalmente, o restante do tolueno foi removido e o pó amorfó obtido foi secado a uma temperatura em torno de 50°C até peso constante rendendo 0,92 g de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila anidro contendo 0,12% água por titulação KF.

15 EXEMPLO 3:

Processo de preparação de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila anidro através de purificação de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila impura em coluna cromatográfica

Uma amostra de 1,0 g de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila com pureza cromatográfica de 97,7% (1,1% H₂O), preparado de acordo com o método de Murray et. al., foi solubilizada em 2 mL de diclorometano. A solução obtida foi aplicada a uma coluna de sílica gel 60 previamente ativada a 150°C e eluída com um gradiente de hexano: AcOEt 80:20 até

20:80. As frações contendo somente (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila foram coletadas reunidas, em seguida, 30 concentradas em rotovapor a temperatura entre 35 e 75 °C e pressão entre 10 e 40 mm Hg. Após secagem, foram obtidos 0,85 g de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila com uma pureza 10 cromatográfica de 99,34% e um teor de água de 1,2%.

EXEMPLO 4:

Processo de preparação de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila anidro 15 utilizando um solvente anidro como meio de reação.

(Esta síntese foi realizada por uma variação da metodologia descrita por Murray et. al.).

Sob uma atmosfera de N₂ foi colocado num balão redondo 500 mL de THF, previamente destilado sob Na. Foi adicionado, 10g [14,14 mMol] de 10-desacetil-N-debenzoil-paclitaxel amina (>99% pureza cromatográfica, <0,1% água por KF). Em seguida, foi adicionado, 3,08 g [14,14 mMol] de BOC₂O. A reação foi monitorada por TLC e, após o consumo completo da matéria da partida, o solvente foi removido sob 20 vácuo. Após secagem sob vácuo, o (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila foi obtido e 11,42 g (100%) foi isolada com uma 25 pureza de 99,28% (HPLC) e um teor de água de 0,08% (KF).

EXEMPLO 5:

Preparação do trihidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila empregando se polissorbato 80, etanol e água como solventes.

Uma amostra de 4 g de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (0,78 % de água, 98,8 pureza cromatográfica) foi solubilizada em 100 mL de Polissorbato 80 com agitação mecânica. A solução obtida foi adicionada a uma mistura contendo 180 mL de água destilada e 20 mL de etanol absoluto. A solução límpida foi deixada em repouso à temperatura ambiente. Depois de 2 dias, cristais tipo agulha começaram a formar. Depois de 5 dias, os cristais formados foram filtrados, lavados com água destilada e secados entre 20 e 30°C num dessecador sob P₂O₅ até obtenção de peso constante rendendo 3,97 g do trihidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (6,29 % de água por titulação KF; espectro no infravermelho idêntico com uma amostra "autêntica").

EXEMPLO 6:

Preparação do trihidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila empregando se polissorbato 80, n-butanol e água como solventes.

Uma amostra de 4 g de (2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (0,78 % de água, 98,8 pureza cromatográfica) foi solubilizada em 100 mL de Polissorbato 80 com agitação mecânica. A solução obtida foi adicionada a uma mistura contendo 160 mL de água destilada e 30 mL de *n*-butanol. A solução limpida foi deixada em repouso à temperatura ambiente. Depois de 2 dias, cristais tipo agulha começaram a formar. Depois de 5 dias, os cristais formados foram filtrados, lavados com água destilada e secados entre 20 e 30°C num dessecador sob P₂O₅ até obtenção de peso constante rendendo 3,67 g do trihidrato de (2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (6,24 % de água por titulação KF; espectro no infravermelho idêntico com uma amostra autêntica). 32

EXEMPLO 7:

Preparação do trihidrato de (2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila à partir de lavagens de equipamentos de produção de soluções injetáveis e estéreis do mesmo em polissorbato 80.

A um sistema para filtração esterilizante, consistindo de um reator pressurizado de aço inoxidável, mangueiras de borracha silicone e uma cápsula de filtro esterilizante de 0,22 μ m, contendo aproximadamente 1,5 g de 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila em 36 mL de Polissorbato 80, foi

adicionado 1 litro de álcool isopropílico. A solução resultante foi coletada e o álcool removido sob pressão reduzida (20 mm Hg) as 40°C. A solução resultante foi adicionada à uma mistura de 90 mL de água destilada e 10 mL de etanol com agitação. A solução límpida obtida foi deixada em repouso à temperatura ambiente. Depois de 2 dias, cristais tipo agulha começaram a formar. Depois de 5 dias, os cristais formados foram filtrados, lavados com água destilada e secados entre 20 e 30°C num dessecador sob P₂O₅ até obtenção de peso constante rendendo 1,21 g do trihidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (6,21 % de água por titulação KF; espectro no infravermelho idêntico com uma amostra autêntica). 33

15 **EXEMPLO 8:**

Processo de preparação de uma solução estéril e estável de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila anidro em polissorbato 80 (com agitação pneumática)

Num bécker equipado com um agitador pneumático tipo hélice, sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado 100 mL de polissorbato 80. Em seguida, 4,00g de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila anidro, foi adicionada lentamente e a agitação se manteve até completa solubilização. A solução resultante foi transferida para um vaso de pressão e filtrada através de uma membrana esterilizante, 0,22 μ m, num ambiente estéril, sob pressão, em seguida envasada por procedimentos habituais. A solução assim preparada mostrou-se estável

durante 18 meses quando armazenado entre temperaturas de 2 e 8°C. (Tab. 2)

EXEMPLO 9:

Processo de preparação de uma solução estéril e estável de
5 (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato
de 4-acetoxi-2-α-benzoiloxi-5β-20-epoxi-1,7β-10βtri-hidroxi-
9-oxo-tax-11-en-13α-ila anidro em polissorbato 80 (em reator
de aço inoxidável)

34

Num reator de aço inox equipado com um sistema de agitação interna, sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocado 100 mL de polissorbato 80. Em seguida 4,00g de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2-α-benzoiloxi-5β-20-epoxi-1,7β-10βtri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13α-ila foi adicionado lentamente sob agitação. A solução resultante foi filtrada através de uma membrana esterilizante 0,22 µm, acoplada ao reator, num ambiente estéril, sob pressão, em seguida envasada por procedimentos habituais. A solução assim preparada mostrou-se estável durante 18 meses quando armazenado entre temperaturas de 2 e 8°C.

EXEMPLO 10:

Processo de preparação de uma solução estéril e estável de
25 (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato
de 4-acetoxi-2-α-benzoiloxi-5β-20-epoxi-1,7β-10βtri-hidroxi-
9-oxo-tax-11-en-13α-ila anidro em polissorbato 80
previamente acidificado (com agitação pneumática)

Num bêcker equipado com um agitador pneumático tipo hélice, sob uma atmosfera de nitrogênio foi colocado 100 mL de polissorbato 80 e acidificado com ácido ascórbico até obter um pH de 3,9. Em seguida 4,00g de (2R,3S) 3-terc-

butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila foi adicionada lentamente e a agitação foi mantida até completa solubilização. A solução resultante foi 5 transferida para um vaso de pressão e filtrada através de uma membrana esterilizante 0,22 μ m, num ambiente estéril, sob pressão, em seguida envasada por procedimentos habituais. A solução assim preparada mostrou-se estável durante 24 meses quando armazenado entre temperaturas de 2 e 8°C.

10 EXEMPLO 11:

15 Processo de preparação de uma solução estéril e estável de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila anidro em polissorbato 80 previamente acidificado (em reator de aço inoxidável)

20 Num reator de aço inox equipado com um sistema de agitação interna, sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocado 100 mL de polissorbato 80 previamente acidificado com ácido ascórbico de pH de 3,9. Em seguida 4,00g de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila foi adicionado lentamente sob agitação. A solução resultante foi filtrada através de uma membrana esterilizante 0,22 μ m, acoplada ao reator, num ambiente estéril, sob pressão, em seguida envasada por procedimentos habituais. A solução assim preparada mostrou-se estável durante 24 meses quando armazenado entre temperaturas de 2 e 8°C.

EXEMPLO 12:

Processo de preparação de uma solução estéril e estável de
(2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato
de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-
9-oxo-tax-11-en-13 α -ila anidro em polissorbato 80
posteriormente acidificado (com agitação pneumático)

36

Num bêcker equipado com um agitador pneumático tipo hélice, sob uma atmosfera de nitrogênio foi colocado 100 mL de polissorbato 80. 4,00g de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila anidro foi adicionada lentamente e a agitação foi mantida até completa solubilização. A solução resultante foi acidificada com ácido ascórbico até obter um pH de 4,0. Transferida para um vaso de pressão e filtrada através de uma membrana esterilizante, 0,22 μ m, num ambiente estéril, sob pressão, em seguida envasada por procedimentos habituais. A solução assim preparada mostrou-se estável durante 24 meses quando armazenada entre temperaturas de 2 e 8°C.

EXEMPLO 13:

Processo de preparação de uma solução estéril e estável de
(2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato
de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-
9-oxo-tax-11-en-13 α -ila tri-hidratado em polissorbato 80
previamente acidificado (com agitação pneumática)

Num bêcker equipado com um agitador pneumático tipo hélice, sob uma atmosfera de nitrogênio foi colocado 100 mL de polissorbato 80 e acidificado com ácido ascórbico ate obter um pH de 4,0. Em seguida 4,27 g de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-

37

2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila tri-hidratado foi adicionada lentamente e a agitação foi mantida até completa solubilização. A solução resultante foi transferida para um vaso de pressão e filtrada 5 através de uma membrana esterilizante 0,22 μm , num ambiente estéril, sob pressão, em seguida envasada por procedimentos habituais. A solução assim preparada mostrou-se estável durante 24 meses quando armazenado entre temperaturas de 2 e 8°C.

10 EXEMPLO 14:

Processo de preparação de uma solução estéril e estável de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila tri-hidratado em polissorbato 80 15 previamente acidificado (em reator de aço inoxidável)

Num reator de aço inox equipado com um sistema de agitação interna, sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocado 100 mL de polissorbato 80 previamente acidificado com ácido ascórbico de pH de 3,9. Em seguida 4,27g de (2R,3S) 20 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila tri-hidratado foi adicionado lentamente sob agitação. A solução resultante foi filtrada através de 25 uma membrana esterilizante 0,22 μm , acoplada ao reator, num ambiente estéril, sob pressão, em seguida envasada por procedimentos habituais. A solução assim preparada mostrou-se estável durante 24 meses quando armazenado entre temperaturas de 2 e 8°C.

EXEMPLO 15:

Processo de preparação de uma solução estéril e estável de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila tri-hidratado em polissorbato 80 posteriormente acidificado (com agitação pneumático)

Num bêcker equipado com um agitador pneumático tipo hélice, sob uma atmosfera de nitrogênio foi colocado 100 mL de polissorbato 80. 4,27 g de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila tri-hidratado foi adicionada lentamente e a agitação foi mantida até completa solubilização. A solução resultante foi acidificada com ácido ascórbico até obter um pH de 4,0. Transferida para um vaso de pressão e filtrada através de uma membrana esterilizante, 0,22 μ m, num ambiente estéril, sob pressão, em seguida envasada por procedimentos habituais. A solução assim preparada mostrou-se estável durante 24 meses quando armazenado entre temperaturas de 2 e 8°C.

EXEMPLO 16:

Processo de preparação de uma solução estéril e estável de (2R,3S) 3- benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila em polissorbato 80 (com agitação pneumático)

Num bêcker equipado com um agitador pneumático tipo hélice, sob um atmosfera de nitrogênio foi adicionado 100 mL de polissorbato 80. Em seguida, 0,6g de (2R,3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -

benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila anidro, foi adicionada lentamente sob agitação até completa solubilização. A solução resultante foi transferida para um vaso de pressão e filtrada através de uma membrana esterilizante, 0,22 μm , num ambiente estéril, sob pressão, em seguida envasada por procedimentos habituais. A solução assim preparada mostrou-se estável durante 18 meses quando armazenado entre temperaturas de 2 e 8°C. (Tab.3)

EXEMPLO 17:

Processo de preparação de uma solução estéril e estável de (2R,3S) 3- benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila em polissorbato (com reator de aço inoxidável)

Num reator de aço inox equipado com um sistema de agitação interna, sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocado 100 mL de polissorbato 80 e 0,6g de (2R,3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, foi adicionada lentamente sob agitação até completa solubilização. A solução resultante foi filtrada através de uma membrana esterilizante 0,22 μm , acoplada ao reator, num ambiente estéril, sob pressão, em seguida envasada por procedimentos habituais. A solução assim preparada mostrou-se estável durante 18 meses quando armazenado entre temperaturas de 2 e 8°C.

EXEMPLO 18:

Processo de preparação de uma solução estéril e estável de (2R,3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-

oxo-tax-11-em-13 α -ila em polissorbato 80 previamente acidificado (com agitação pneumático)

Num bêcker equipado com um agitador pneumático tipo hélice, sob uma atmosfera de nitrogênio foi colocado 100 mL de polissorbato 80 e acidificado com ácido ascórbico até obter um pH entre 3,5 a 4,5. Em seguida 0,6 g de (2R,3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-em-13 α -ila foi adicionada lentamente e a agitação foi mantida até solubilização completa. A solução resultante foi transferida para um vaso de pressão e filtrada através de uma membrana esterilizante, 0,22 μ m, num ambiente estéril, sob pressão, em seguida envasada por procedimentos habituais. A solução assim preparada mostrou-se estável durante 24 meses quando armazenado entre temperaturas de 2 e 8°C.

EXEMPLO 19:

Processo de preparação de uma solução estéril e estável de (2R,3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-em-13 α -ila em polissorbato previamente acidificado (com reator de aço inoxidável)

Num reator de aço inox equipado com um sistema de agitação interna, sob uma atmosfera de nitrogênio, foi colocado 100 mL de polissorbato 80 e acidificado com ácido ascórbico até obter um pH entre 3,5 a 4,5. Em seguida 0,6 g de 0,6g de (2R,3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, foi adicionada lentamente sob agitação durante até completa solubilização. A solução resultante foi filtrada através de uma membrana

esterilizante 0,22 μm , acoplada ao reator, num ambiente estéril, sob pressão, em seguida envasada por procedimentos habituais. A solução assim preparada mostrou-se estável durante 24 meses quando armazenado entre temperaturas de 2 e 5 8°C.

EXEMPLO 20:

Processo de preparação de uma solução estéril e estável de (2R,3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila em polissorbato 80 posteriormente acidificado (com agitação pneumático)

Num bécker equipado com um agitador pneumático tipo hélice, sob uma atmosfera de nitrogênio foi colocado 100 mL de polissorbato 80. 0,6g (2R,3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila foi adicionada lentamente e a agitação foi mantida até completa solubilização. A solução resultante foi acidificada com ácido ascórbico ate obter um pH entre 3,5 a 4,5, em seguida filtrada através de uma membrana esterilizante sob pressão num ambiente estéril. A solução assim preparada mostrou-se estável durante 24 meses quando armazenado a temperaturas entre 2 e 8°C..

EXEMPLO 21:

25 Estudo comparativo da estabilidade do trihidrato e da forma anidra de (2R,3S) 3-terc- butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila

Tempo (meses)	A% Docetaxel (trihidrato) ¹	A% Impurezas (desconhecidas)	Teor (H ₂ O) ²	A% Docetaxel (anidro) ³	A% Impurezas (desconhecidas)	Teor H ₂ O
0	99,51	0,49	6,32	99,28	0,72	0,10
3	99,23	0,77	6,35	99,21	0,79	0,11
6	99,30	0,70	6,21	99,26	0,73	0,12
12	98,91	1,09	6,42	98,93	1,07	0,09
18	98,72	1,28	6,31	98,65	1,35	0,12
24	98,21	1,79	6,29	98,29	1,71	0,13

Dados experimentais realizados nos laboratórios da Quiral Química do Brasil S/A

¹ Preparado nos laboratórios da Quiral Química do Brasil S/A.

² Água determinado pelo método de Karl Fischer

³ Preparado de acordo com Exemplo 2

A análise foi realizada por HPLC com coluna Waters Spherisorb® C-18, 250 x 5 mm, fase móvel MeOH: H₂O 85:15, fluxo 1,5 mL/min. Impurezas relatadas com A% desprezando o pico devido ao volume morto. As amostras foram 10 armazenadas em recipientes de vidro âmbar sob N₂ num dessecador sob P₂O₅ mantido entre -5 e 0°C.

As descrições dos exemplos dados no presente pedido de patente são para ilustrar a presente invenção. Portanto, não são limitativas do escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1- **Processo** para a preparação de princípios farmacêuticos ativos (PFA's) anidros, derivados da classe dos taxóis, caracterizado por ser o referido derivado hidratado,

5 solubilizado num solvente quimicamente inerte, formando um azeótropo com água, sendo que, a água de hidratação é removida através de destilação azeotrópica numa temperatura entre -20 e 200°C e numa pressão entre <0,001 e 780 mm Hg resultando no composto anidro com um teor de água inferior a

10 1,0% p/p.

2- **Processo** de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por ser obtido o composto (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (I) anidro.

3- **Processo** de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por conter as seguintes etapas:

(a) Solubilizar o (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila hidratado em um solvente, quimicamente inerte, que forma um azeótropo com água;

20

25

(b) Remover a água de hidratação através de destilação azeotrópica numa temperatura entre -20 e 200°C e numa pressão entre <0,001 e 780 mm Hg;

(c) Obter o composto (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (I) anidro, em que o teor de água é menor que 1,0% p/p.

43

4 - **Processo** de acordo com a reivindicação 3 caracterizado por na etapa (a) ser empregado um solvente ou uma mistura de solventes.

5 - **Processo** de acordo com a reivindicação 4 caracterizado por o solvente empregado ser um álcool, um ácido orgânico, um solvente halogenado, um solvente aromático ou outro solvente, de polaridade adequada, para efetuar a solubilização do produto hidratado.

6 - **Processo** de acordo com a reivindicação 5 caracterizado por o álcool empregado poder ser um álcool linear ou ramificado.

7- **Processo** de acordo com a reivindicação 3 caracterizado por nas etapas (a) e (b) o (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila é hidratado com entre 1 a 20% de água e os solventes empregados são etanol absoluto e tolueno numa razão em torno de 1:9 numa temperatura entre 10 a 70°C, e numa pressão entre 10 e 100mm Hg.

20 8- **Processo** de preparação de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (I) anidro de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, ou 7, **caracterizado por** ser obtido através da reação entre diterbutil-di-carbonato (>99% pureza) e N-desacetil-N- debenzoil paclitaxel (> 98% de pureza) em quantidades equimolares, empregando-se um solvente anidro, a permitir que, após remoção do solvente, ocorra o isolamento direto do (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-

fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (I) puro e anidro.

9 - **Processo** de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por o solvente anidro ser um éter cílico ou alifático. 45

5 10 - **Processo** de acordo com a reivindicação 9 caracterizado por se empregar como solvente preferencialmente o THF anidro.

11 - **Processo** de preparação de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (I) anidro, caracterizado por se submeter o (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila impuro a técnica de cromatografia.

12 - **Processo** de acordo com a reivindicação 11 caracterizado por apresentar cromatografia de fase normal ou reversa. 15

13- **Processo** de acordo com a reivindicação 11 caracterizado por empregar-se um solvente ou uma mistura de solventes, podendo ser empregada à técnica de gradiente.

14 - **Processo** de acordo com a reivindicação 11 caracterizado por se empregar uma mistura de solventes a base de éster e alcano, e na fase estacionária o SiO₂ ou Al₂O₃. 20

15 - **Processo** de acordo com a reivindicação 14 caracterizado por que a mistura de solventes consiste, preferencialmente, de acetato de etila e hexano na razão a cerca de 20:80, mudando gradativamente a uma razão de cerca de 80:20 e que na fase estacionária é empregado o SiO₂ ou Al₂O₃ ativado. 25

16 - **Processo** de acordo com a reivindicação 12 ou 13, caracterizado pela mistura de solventes consistir de metanol

ou acetonitrila e água ou solução tampão aquosa na razão em torno de 85:15, mudando gradativamente a uma razão em torno de 75:25 e a fase estacionária empregar sílica gel quimicamente modificada.

46

5 17 - **PROCESSO** para a preparação do trihidrato de (2R,3S)3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (III), caracterizado por se empregar um solvente quimicamente inerte em relação ao (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (I) para solubilizar o mesmo, seguido da misturada da solução obtida com água ou com uma solução aquosa contendo um co-solvente, para induzir a cristalização, sendo que, após a cristalização, os cristais do tri-hidrato de (2R,3S)3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (III) são isolados, lavados e secados através de processos convencionais.

20 18 - **PROCESSO**, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por empregar um solvente inerte, tal como, um álcool linear ou ramificado contendo entre 1 e 8 carbonos; um ácido orgânico; um éter alifático ou cílico; um solvente aprótico polar; um solvente halogenado; um solvente aromático; um sorbitan; lecitina ou óleo de ricino polietoxilado ou outro solvente de polaridade adequada, para efetuar a solubilização do (2R,3S)3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (I) e que seja capaz de solubilizar ou seja miscível com 3 até 200.000 equivalentes molares de água; misturar a seguir, a

47

solução obtida com água ou água e um co-solvente, para induzir a cristalização e, após a cristalização, os cristais do trihidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (III) são isolados, lavados e secados através de processos convencionais.

19 - **PROCESSO**, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por se empregar um solvente para solubilizar o (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (I) é o polissorbato 80 e a água é misturada com um álcool de 1-8 carbonos como co-solvente.

20 - **PROCESSO**, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por ser um solvente aprótico, compreendido entre formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, e dimetilsulfóxido.

21 - **PROCESSO**, de acordo com as reivindicações 18 ou 19, caracterizado por ser empregado um solvente para solubilizar o (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (I) é o polissorbato 80 e a água é misturada com etanol como co-solvente.

22 - **PROCESSO**, de acordo com as reivindicações 18 ou 19, caracterizado por se empregar um solvente para solubilizar o (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila ser o polissorbato 80 e a água é misturada com um n-butanol como co-solvente.

23 - **PROCESSO** de acordo com reivindicação 17, caracterizado por se empregar uma quantidade de água vizinha a 2.000 equivalentes molares relativas ao (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-
 5 2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (I) utilizado.

24 - **PROCESSO** de acordo com reivindicação 23, caracterizado por se empregar uma quantidade de álcool como co-solvente vizinha a 60 equivalentes molares relativas ao (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (I) utilizado.

25 - **PROCESSO** de acordo com as reivindicações de 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, ou 24 caracterizado por ser concentração final de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (I) no polissorbato 80 vizinha a 0,04 g/mL, antes da mistura com a água ou água e co-solvente.

20 26 - **PROCESSO** de acordo com as reivindicações de 17, caracterizado por se secar o produto obtido a temperatura ambiente sob um dessecante.

27 - **PROCESSO** de acordo com as reivindicações de 17, caracterizado por se secar o produto obtido a temperatura ambiente sob P₂O₅.

25 28 - **Processo** de preparação de soluções concentradas, estéreis e estáveis de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (I),
 30 anidro, (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-

49

fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, tri-hidratado (III) ou (2R,3S)3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10 β -triidroxi-9-

5 oxo-tax-11-em-13 α -ila (II) caracterizado por se empregar pelo menos um veículo biocompatível adequado, constituído por um solvente ou mistura de solventes de polaridade suficiente para solubilizar completamente o princípio ativo, escolhido entre a água, álcool etílico ou sorbitóis, lecitinas e óleos 10 vegetais polialquiloxilados.

29 - **Processo** de acordo com a reivindicação 28 caracterizado por se empregar sorbitóis polietoxilados como veículos adequados, de preferência, o polissorbato 80.

30 - **Processo** de acordo com a reivindicação 29, caracterizado 15 por se adicionar lentamente o (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, anidro (I), (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-20 20-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, tri-hidratado (III) ou (2R,3S)3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, (II) ao veículo, com 25 agitação, de preferência, sob uma atmosfera inerte, obtendo-se o princípio ativo completamente solubilizado; e filtrar a solução obtida através de uma membrana esterilizante com uma porosidade menor ou igual a 0,45 μ m.

31 - **Processo** de acordo com a reivindicação 29, caracterizado 30 por adicionar lentamente o (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-

2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, anidro (I), (2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, tri-
5 hidratado (III) ou (2R, 3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, (II) ao veículo, previamente acidificado pela adição de uma quantidade adequada de um ácido inorgânico ou orgânico, com agitação, de
10 preferência, sob uma atmosfera inerte, obtendo-se o princípio ativo completamente solubilizado; e filtrar a solução obtida através de uma membrana esterilizante com uma porosidade menor ou igual a 0,45 μ m.

32 - **Processo** de acordo com a reivindicação 29, caracterizado

15 por se adicionar lentamente o (2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, anidro (I), (2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, tri-
20 hidratado (III) ou (2R, 3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7 β -10 β tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, (II) ao veículo com agitação, de preferência, sob uma atmosfera inerte, obtendo-
25 se o princípio ativo completamente solubilizado e posteriormente acidificando a solução obtida, através da adição de uma quantidade adequada de um ácido inorgânico ou orgânico, e filtrar a solução obtida através de uma membrana esterilizante com uma porosidade menor ou igual a 0,45 μ m.

33 - **Processo** de acordo com as reivindicações 30, 31 ou 32 caracterizado por se empregar uma concentração entre 1 e 100 mg de (2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1, 7 β -

51

5 10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, anidro (I), (2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1, 7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, tri-hidratado (III) ou (2R, 3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1, 7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, (II) /mL veículo.

34 - **Processo** de acordo com a reivindicação 30, caracterizado por se empregar como veículo o polissorbato 80 e a concentração de (2R, 3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1, 7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, na base anidra ser entre 20 e 60 mg/mL, a concentração de (2R, 3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1, 7 β -10 β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila, é entre 1 e 10 mg/mL e a membrana esterilizante tem uma porosidade de 0,22 μ m.

35 - **Processo** de acordo com a reivindicação 34 caracterizado por o pH do polissorbato 80 empregado ser previamente ou posteriormente abaixado na faixa de entre 3,0 e 5,0 através 25 da adição de uma quantidade adequada de um ácido inorgânico ou orgânico.

36 - **Processo** de acordo com a reivindicação 35, caracterizado por o ácido empregado ser ácido ascórbico.

37 - **Processo** de acordo com a reivindicação 35, caracterizado por o ácido empregado ser o ácido acético.

38 - **Composição farmacêutica** estéril e estável preparada de acordo com o processo das reivindicações 28, 29, 30, 31, 32, 5 34, 35, 36 ou 37, caracterizada por ser formulada para envase em recipientes estéreis e livre de pirogênicos para uso único.

10 39 - **Composição farmacêutica** estéril e estável preparada de acordo com o processo das em reivindicações 28, 29, 30 , 31, 32, 34, 35, 36 ou 37, caracterizada por ser formulada para envase em recipientes estéreis e livre de pirogênicos para uso múltiplo.

15 40 - **Uso** da composição estéril e estável preparada de acordo com o processo da em reivindicação 28, caracterizado por ser utilizado no tratamento de doenças ou enfermidades, inclusive mas não limitado às neoplasias, tumores malignos e em outras doenças que respondam ao tratamento com agentes que inibem a despolimerização de tubulina, por exemplo, câncer de mama, pulmão, ovário e outros.

20 41 - **Uso** do composto obtido de acordo com o processo das reivindicações de 1 ou 11, caracterizado por ser empregado na preparação de composições farmacêuticas estéreis e estáveis aplicáveis no tratamento de doenças ou enfermidades, inclusive mas não limitado às neoplasias, tumores malignos e em outras doenças que respondam ao tratamento com agentes que inibem a despolimerização de tubulina, por exemplo, câncer de mama, pulmão, ovário e outros.

52
{ método
{ emprego

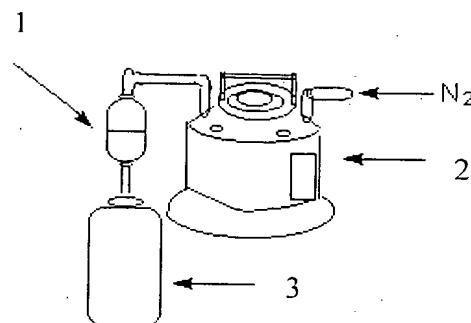


FIGURA 1

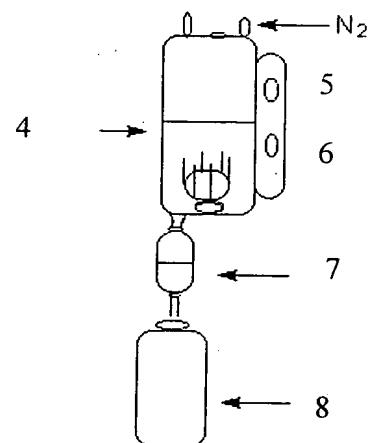


FIGURA 2

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PRINCÍPIOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (PFA's), ANIDROS E HIDRATADOS; COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS A PARTIR DOS 5 MESMOS E USOS DAS COMPOSIÇÕES"

54

Esta invenção descreve um processo para produzir princípios farmacêuticos ativos (PFA'S) ANIDROS; um processo para a preparação de princípios farmacêuticos ativos HIDRATADOS, um processo para a preparação de soluções injetáveis, estéreis e estáveis, e seu uso, mais especificamente, os PFA'S constituindo derivados da classe de taxóides, especialmente (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (I); o (2R,3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5- β -20-epoxi-1,7 β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (II), e particularmente o trihidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- α -benzoiloxi-5 β -20-epoxi-1,7- β -10- β -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ila (III).